

総 説（教授就任記念講演）

Post-Intensive Care Syndrome (PICS) の概念と対策：睡眠障害と譫妄を中心に

大 藤 純

徳島大学病院 ER・災害医療診療部特任教授

（平成30年7月5日受付）（平成30年7月6日受理）

はじめに

近年、重症疾患に対する病態生理の解明や集中治療の進歩により、集中治療室（ICU）での重症患者の救命率は飛躍的に向上した。ICUにおける呼吸補助装置や補助循環の技術的な向上、病態別のガイドラインの普及による治療法の標準化、教育プログラムの充実などが、人工呼吸器装着期間やICU在室日数の短縮、ICU死亡率の低下といった、いわばICU患者の短期的な予後の改善と関連することは想像に難くない。一方、ICUを生存退室したにも拘らず、ICU退室後も長期にわたり認知機能障害や運動機能障害、呼吸機能障害などの後遺症から生活の質（quality of life: QOL）が大きく損なわれ、その後遺症が発端となって状態が悪化し、再入院や死亡に至るケースも多く存在する。これまでは、患者が重症化した段階で後遺症はある程度残存するもの、日常生活動作（activity of daily living: ADL）が低下するのは仕方がない、と考えられてきた。しかし、近年では、集中治療患者の環境因子や治療等への介入により、これらの後遺症を減らし、真の長期予後の改善に繋がる可能性が示唆されている。この様な背景から、2012年の米国集中治療学会（The Society of Critical Care Medicine: SCCM）において、Post Intensive Care Syndrome: PICS という概念が提唱された¹⁾。PICSとは、ICU在室中あるいは退室後に生じる運動機能障害、認知機能障害、精神機能障害であり、長期予後に影響を与える因子と定義される。また、PICSは、患者家族の精神的影響も含むものとして認識されている（PICS-family: PICS-F）¹⁾。PICSは基礎疾患に加えて、医療行為やICUの環境因子、心的ストレスなどが作用して発症すると考えられている。中でもICUでの治療中に発症する睡眠障害や譫妄は、PICSの関連因子として重要である。本稿では、PICSの概念

と特徴について整理し、PICSを予防するための介入として、主に睡眠障害と譫妄への対策を中心に述べる。

PICS の概念

これまでICUでは、救命を最優先する医療介入が行われてきた。そして、近年の医療技術の進歩からICU死亡率や院内死亡率は大幅に低下している。1988年から2012年までに米国のICU患者482,600人を対象とした予後調査では、同期間における院内死亡率は約35%低下し、中でも敗血症、心不全、急性心筋梗塞、腹部動脈瘤術後、クモ膜下出血術後患者の院内死亡率は50~59%も低下している²⁾。同様に、豪州・ニュージーランドの171施設のICUにおける敗血症患者の予後調査においても、2000年ではICU死亡率は35%程度であったが、2011年では20%程度と、年間約1%の割合で減少している³⁾。

一方、重症病態から生還したICU患者において、退院6ヵ月後あるいは1年後以降の長期死亡率やICU退室後のQOLについてはどうであろうか？Yendeらは、約2000例の敗血症患者を対象とした2つのRCTの後方視的解析を行ったところ、ICUを退室した患者のうち、6ヵ月後には1/3の患者が死亡し、1/3は何らかの機能障害によりADLが損なわれていることを報告している⁴⁾。同様に、Wunschらは、ICUを生存退室した65歳以上の高齢患者35,000例の長期予後調査を行ったところ、ICUで人工呼吸管理を受けた患者では、退院6ヵ月後に約30%が死亡し、かつ3年後の死亡率は60%近くにも及んでいた。これは同年代の一般人と比較しても、6ヵ月死亡率で8.5倍、3年後の死亡率で3.5倍も高い⁵⁾。また、急性呼吸促拍症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）の生存患者における退院後5年間の追跡調査では、5年後の死亡率は21%であったが、51%の

患者で何らかの精神障害（不安、抑うつ症状など）と診断され、5年後の36項目の短縮版健康調査票（SF-36）における身体的健康度スコアの中央値は41（年齢と性別をマッチさせた平均標準スコア50）と低いものであった。また職場復帰率は1年後で49%、5年後でも77%に留まっていた⁶⁾。このように、集中治療の発展により、ICU患者の救命率は向上したが、同時に長期的な死亡率は依然として高く、長期にわたる機能予後やQOLが悪化している患者が多く存在することも事実である。

ICU退室後の長期予後や亜急性期、慢性期の身体的、精神的な問題が注目される中で、SCCMにより2010年および2012年にステークホルダーカンファレンスが開催され、PICSの概念が提唱された¹⁾。PICSとは、集中治療後症候群とも訳されるが、ICU在室中あるいはICU退室後に生じる身体機能・認知機能・精神機能の障害であり、患者の長期予後のみならず、患者家族の精神機能にも影響を及ぼすものである（図1）。米国では、ICU患者のうち50～70%がPICSを発症すると報告されている¹⁾。これまで、ICUで治療を受けた患者は、救命か、治療限界（急性期のEnd-of-Life）かの2択と考えられてきた。ただし、急性期の患者救命率が向上してきた現在においては、ICUで生存した患者が一般病棟に移っても、そのまま軽快して退院するとは限らず、PICSを発症することも多い。PICSを発症した患者は、著しく身体的・精神的機能が障害され、合併症により生命を脅かされることで、慢性期のEnd-of-Lifeケアの対象となる場合もある。一方、慢性期のリハビリテーションなど

によってPICSから回復し、社会復帰を果たす場合もある¹⁾（図2）。PICSは今やEnd-of-Lifeと双璧をなす集中治療領域の新たな課題であり、集中治療を受ける患者が救命の先にある社会復帰を果たすためには、ICU在室中から退室後まで幅広い視点での重症患者管理が必要な時代ともいえる。

PICSの特徴

PICSは先に述べた通り、ICU在室中あるいは在室後に生じる身体機能・認知機能・精神機能の障害である。

PICSにおける身体機能障害には、肺機能障害、神経筋障害、全般的身体機能障害が包含される。肺機能障害は、主に閉塞性障害、拘束性障害、肺容積の低下、拡散能低下などがある。ARDSなど重症肺疾患に罹患後の肺機能障害の多くは、最初の1年間で呼吸機能の回復を認めるが、5年以上にわたり障害が継続する症例もある⁶⁾。神経筋障害は、敗血症をはじめとした重症疾患によりICU入室後の急性の左右対称性の四肢筋力低下を特徴とするICU-acquired weakness（ICU-AW）として認識される。ICU-AWは、4日間以上の人工呼吸患者の25～80%、また敗血症患者の50～75%に発生する。人工呼吸患者の筋萎縮は、人工呼吸開始後数日から1週間以内といった比較的早期から認められる。徳島大学病院ICU入室患者を対象とした研究でも、1週間の人工呼吸中に上肢、下肢共に筋横断面積は約20%程度減少し、横隔膜の筋厚は30%程度低下していた⁷⁾。また、ICU-AW

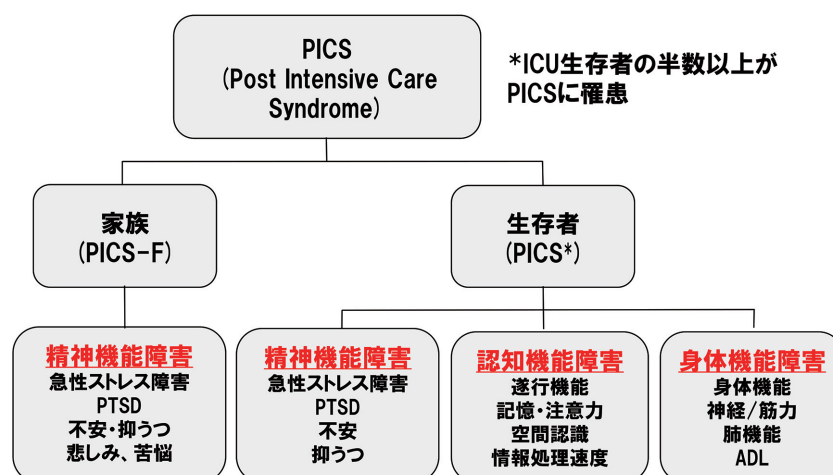


図1. PICSの概念
文献（1）改変

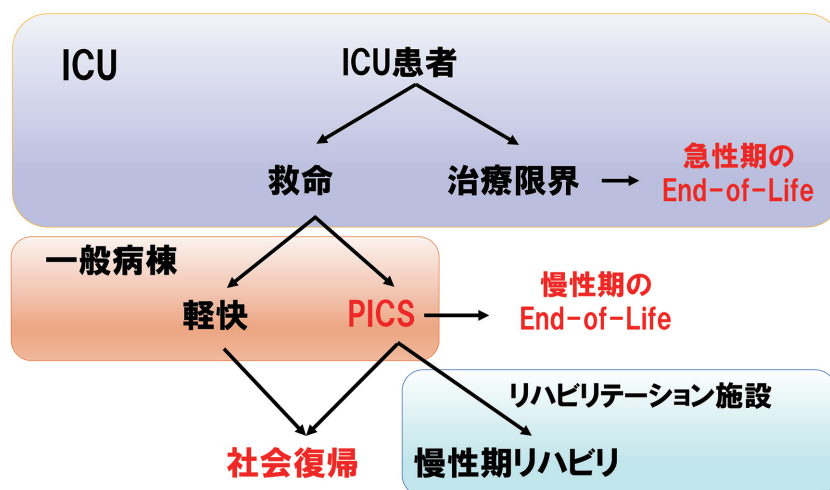


図2. ICU 患者の転帰
文献（1）改変

は患者の長期死亡率とも関連する。Wieske らの観察研究では、ICU-AW の発症は、院内死亡率の上昇（OR 2.02, 95%CI : 1.03~8.03）および ICU 退室後 6 ヶ月の死亡率の上昇（HR3.6, 95%CI : 1.3~9.8）と関連することが報告されている⁸⁾。全般的身体機能障害は、食事、移動、更衣、入浴などの基本動作を含む狭義の ADL の障害や、買い物、電話、外出などより複雑で高度な自立した生活を送る能力を含む IADL (instrumental ADL) の障害が含まれる。ICU 生存患者を対象とした研究では、退院後の ADL は緩やかに回復するものの、1 年後であっても入院前のレベルには回復しないことを示している⁹⁾。

ICU 退室後の認知機能障害は、ICU で発症した譫妄（ICU-acquired delirium : ICU-AD）と強く関連し、記憶、処理、計画、問題解決、視覚空間認識の障害が含まれる。Pandharipande らは、ICU を生存退室した821例を対象に、ICU-AD の持続期間と退院 1 年後の全般認知機能および実行機能を評価している。その結果、ICU 退室 1 年後の認知機能は、34%の患者で中等度外傷性脳損傷程度、24%は軽度アルツハイマー病と同等であった。また、ICU-AD の期間が 5 日間以上認めた場合、全般認知機能や実行機能の障害が強かった¹⁰⁾。

ICU 退室後の精神機能障害に関しては、ICU 退室患者の30%が抑うつ状態に苛まれ、40~70%は不安に悩まされ、また10~50%が心的外傷ストレス障害を有すると報告されている。Huang らは、ARDS 生存患者698例を対象とした ICU 退室後の精神機能（抑うつ症状、不安、

PTSD）に関する予後調査を行っている。それによると、ARDS 生存患者の 6 ヶ月後では、抑うつ症状が36%、不安が42%、PTSD が24%の患者で認められ、1 年後の調査でも、抑うつ状態36%、不安42%、PTSD 23%であり、ほとんど改善は見られない¹¹⁾。

患者家族の精神機能障害に関する障害（PICS-F）に関しては、重症患者の家族のおよそ10~75%で何らかの不安症状を有し、また8~42%が PTSD の症状を有する。米国のデータでは、重症患者の家族のおよそ1/3は、退院時の不安に対する抗不安薬やうつ病の治療薬を内服している¹²⁾。家族には、患者の重症病態に対する不安や悲しみ、治療方針決定や治療中止の意思決定の代理、介護中の休職や高額な医療費による経済的な負担など大きなストレスがかかる。一方、7 日間以上人工呼吸管理を要した患者介護スタッフの大半に、約 1 年間継続する抑うつ症状や精神障害を認めたとする報告もあり¹³⁾、PICS による精神機能障害は、患者家族や医療従事者を含め、患者を取り巻くすべての人にも起こりうる。

PICS の要因と対策

PICS に特徴的な 3 つの兆候である身体・精神・認知機能障害は、ICU 管理中に発症する ICU-AW、ICU-AD、睡眠障害や PTSD と強く関連する（図3）。ICU 管理中に介入できる PICS 対策としては、これらの ICU 管理中に生じる有害事象を如何に防ぐにかかっている。

PICS 発症に影響する要因には、患者背景（高齢、基

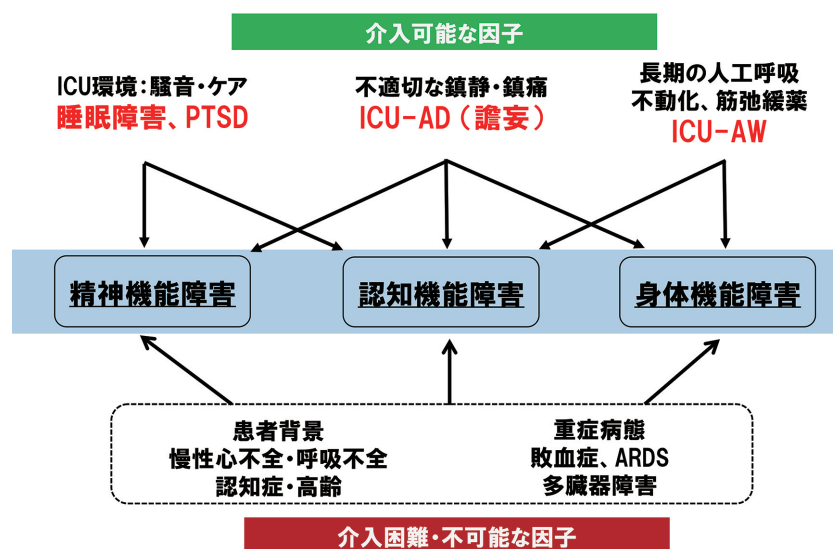


図3. PICSの要因

礎疾患、認知症など）や重症病態（敗血症、多臓器不全、ARDS など）など、予防的な介入が困難なものがあり、これらに対しては、ICUに入室する原因となった疾患に対する早期診断・治療が求められる。

ICUでの医療介入に関連するものでは、長期の人工呼吸管理、鎮静薬の不適切な使用、ICU関連感染症などがある。特に人工呼吸管理の長期化は、人工呼吸器関連肺炎などのICU関連感染症や長期臥床によるICU-AWを誘発する¹⁴⁾。また、不適切な鎮痛・鎮静薬の使用は、ICU-ADや睡眠障害を誘発する他、鎮静による不動化および咳嗽反射の減弱は、ICU-AWや人工呼吸器関連肺炎のリスクを高める。Vasilevskiらは、PICSの予防と対策に関するレビューにおいて、重症患者（例：敗血症患者）がICUでの治療中に、不適切な人工呼吸管理や鎮静薬使用がICU-ADやICU-AWを悪化させ、そのICU-ADやICU-AWが更なる人工呼吸管理の長期化と鎮静薬使用のエスカレーションを生み出してしまう、いわばICU患者が陥りやすい“負のサイクル”について言及している¹⁴⁾（図4）。

ICU環境によるストレスでは、騒音、照明、閉鎖的空間などがある。また、患者の精神的ストレスでは、不眠などの種々の精神的なストレス、自分の疾患、予後、経済面での不安、家族の不安などがある¹⁾。

PICSへの対策では、ICUでの医療介入に関しては、根拠の乏しい侵襲的医療の回避、人工呼吸器からの早期

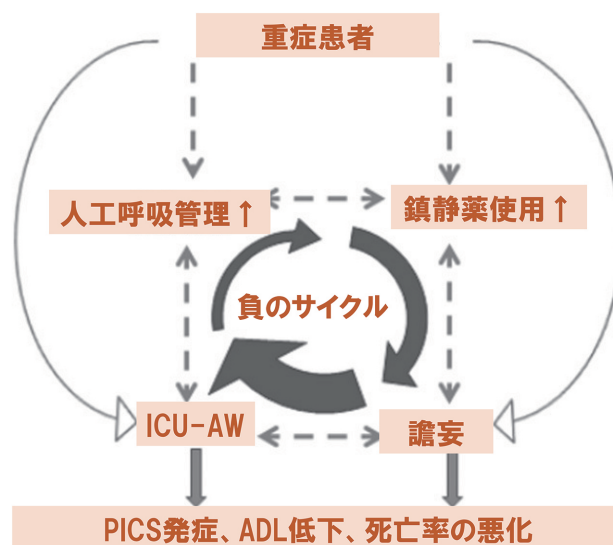


図4. 重症患者のPICSを誘引する“負のサイクル”

離脱、適切な鎮痛・鎮静管理、早期離床・リハビリテーション、などがある¹⁴⁾。ICU環境では、睡眠を促進するためのICU環境の整備、すなわち、騒音の軽減、夜間照明の配慮、看護ケアの日中への集約化、などが必要である。また、精神的ストレスの軽減対策として、患者や家族のメンタルケア、ICU日記、面会時間の見直し、などがある^{15,16)}。

PICS に影響する要因は多岐にわたる。原疾患に対する適切な早期治療と侵襲的治療からの早期離脱の他に、患者の精神的・身体的ストレスを軽減する看護ケアや臨床心理士の介入、ICU-AW を予防する早期離床・リハビリや栄養管理を促進するケアチームの活動など、多職種の協力のもと、多角的なアプローチが必要となる。

次章以降では、PICS の中でも認知機能障害や精神機能障害の原因となる ICU 患者の睡眠障害および ICU-AD に関する現状と対策について述べる。

睡眠の基礎知識

ICU 患者の睡眠障害を述べる前に、正常睡眠について説明する。正常睡眠は大きく分けて、non-REM 睡眠と REM 睡眠に分けられ、non-REM 睡眠は睡眠の深さによって Stage 1～3 に分けられる。Stage 1 は非常に浅い睡眠で θ 波を中心とした低振幅の脳波を認める。Stage 2 では、sleep spindle や K-complex など特徴的な脳波が出現し、Stage 3 では、高振幅徐波が出現する。Stage 3 は徐波睡眠とも呼ばれ、脳が休息をとっている状態と考えられ、成長ホルモンの分泌が促進し、コルチゾールやカテコラミン分泌は減少し、循環・呼吸状態も安定する。REM 睡眠では、覚醒に近い脳波となり、急速眼球運動や骨格筋の活動低下が起こる。REM 睡眠中は夢を見るといわれるが、おそらくは記憶の整理に関連すると推測されている。一晩の睡眠の経過では、non-REM 睡眠と REM 睡眠で構成される周期的な変化を繰り返しながら、人間の生理的機能維持に必須とされる内分泌系、免疫系、精神神経系機能などの調節を行っている」と推測される¹⁶⁾。

次に、睡眠の調節機構であるが、上行網様体賦活系 (ascending reticular activating system; ARAS) を中心とした覚醒機構と腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) を中心とした睡眠機構が互いに影響しあい、交互に出現することで、覚醒と睡眠の周期が出現する。睡眠の発現には、主に睡眠物質の蓄積によって睡眠欲求 (睡眠圧) を高める液性機構 (process S) とメラトニン分泌により調整される体内時計により睡眠を誘発する神経機構 (process C) がある。Process S では、睡眠前の覚醒期間により、睡眠物質の蓄積が影響を受けるため、日中に多く覚醒することで夜間の睡眠欲求が高まることになる。また、Process C では、メラトニン分泌が外部環境により影響を受けるため、日中は自然光など

明るい環境とし、夜間に暗い環境を作ることでメラトニン分泌が正常に調節され、夜間の睡眠を誘発することができる¹⁶⁾。

ICU 患者の睡眠障害と ICU-AD

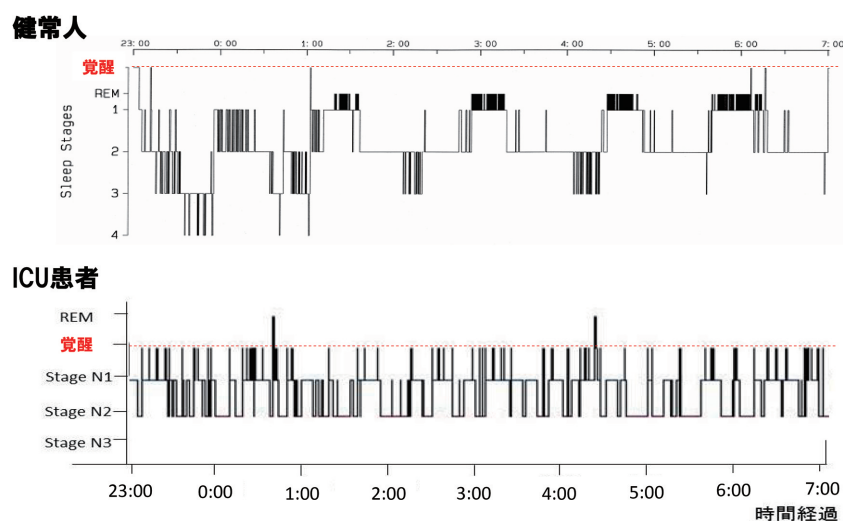
ICU 患者では、睡眠障害や ICU-AD の発症が非常に多く、PICS の構成要素である長期的な認知機能障害や精神機能障害と関連する。ICU での不快な記憶のワースト 3 は、不動化 (60% の患者が経験、以下同様)、不眠 (45%)、疼痛 (40%) とも言われている。また、ICU 患者の約半数が ICU 在室中に精神錯乱状態を経験し、幻覚 (51% の患者が経験、以下同様)、妄想 (49%)、恐怖感 (38%) に苛まれる患者も多い¹⁷⁾。

ICU の睡眠障害に関しては、ICU 患者の 50% 以上、また睡眠ポリグラフ検査による評価では、人工呼吸患者のほぼ 100% で認められる。ICU 患者の睡眠障害の特徴として、概日リズム障害 (睡眠の約 50% が日中に起こる)、高度な睡眠の分断 (覚醒反応の回数は最大 39 回/時間)、徐波睡眠および rapid-eye movement (REM) 睡眠が欠如する浅い睡眠パターン、などがある¹⁶⁾ (図 5)。また、通常の睡眠のカテゴリーでは分類できない病的な睡眠脳波 (Atypical sleep, pathological wakefulness) が出現する症例も多い。睡眠障害は、ICU 譫妄、心的外傷後ストレス障害 (PTSD: post-traumatic stress disorder) の発症、免疫機能低下などに関連すると考えられている。また病的睡眠脳波を呈する症例では、非侵襲的陽圧換気の失敗率の上昇や院内死亡率の増加、6 ヶ月死亡率の増加とも関連する¹⁸⁾。

一方、ICU-AD は、ICU 患者の 30～80% で発症する。ICU 譫妄は、抑うつ状態に類似した低活動型譫妄が全体の 40～50% を占める。興奮や幻覚などを特徴とする活動型譫妄は全体の数% と少なく、低活動型との混合型が 40～50% 存在する。ICU-AD の発症は、長期の認知機能障害、精神障害と関連し、死亡率は 2～3 倍にまで増加するとの報告もある¹⁹⁾。

睡眠障害と ICU-AD との関連

睡眠障害と ICU-AD には多くの共通点がある。臨床症状としては、注意力低下、精神不安定、認知力障害、幻想・幻覚、妄想などがあり、また病態生理的には、コリン作動性経路の障害とドパミン経路の亢進、メラトニ



頻回の覚醒、徐波睡眠とREM睡眠の抑制

図5. 重症患者の睡眠障害

ン分泌異常，炎症性メディエーターやコルチゾールの分泌異常などである。また両者に共通する原因として，薬剤性や認知症，敗血症による脳障害，重症病態やICU環境によるストレス反応などが挙げられている。いずれも重症病態の急性期に発症する急性脳機能障害であり，また多臓器障害の一分症として発症する場合も多い^{20,21)}。よって，その予防や対策も共通する部分が多く，例えば睡眠障害への対策は同時にICU-ADへの対策にもなる。2013年に米国集中治療学会より提唱されたICU患者における適切な鎮痛・鎮静・譫妄管理のためのガイドライン（2013 Pain, Agitation and Delirium guidelines：2013 PAD guideline）でも，ICU-ADへの対策として，ICUでの睡眠促進の重要性が示されている²²⁾。今後は，ICU患者における睡眠障害の知識と予防策が非常に重要になってくると思われる。

ICU 環境と睡眠障害

ICU 環境において，睡眠障害と関連するものに，騒音，照明，患者ケアがある。ICU の騒音に関しては，世界保健機構（World Health Organization：WHO）の推奨では35dB 以下，アメリカ合衆国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency：EPA）の推

奨では40dB 以下となっている。ただし，実際のICU の騒音は常時50dB を超え，時には85Db 以上の騒音が夜間に16回／時間の割合で起こるとされる。騒音の原因としては，モニターや人工呼吸器のアラーム音の他に医療従事者の会話も影響している。照明に関しては，現在多くの施設では夜間に照明を暗くすることはほぼ実施されており，むしろ窓がないICU では日中の照度不足が問題である。体内時計を司るメラトニン分泌の抑制には，およそ100 Lux 以上の照度が必要とされるが，ICU の日中の照度は50～70 Lux 程度とされている²³⁾。ICU における夜間の患者ケアに関する報告では，1時間当たり平均して1～3回のケアが行われ，夜間に1時間ケアを受けなかった患者の割合は11%，2～3時間ケアを受けなかった患者の割合は6％に過ぎなかったとされる。ケアのたびに睡眠が分断される可能性があり，今後改善の余地があると思われる。

鎮静薬と睡眠障害

睡眠は，サーカディアンリズム（概日リズム）に従い，周期的な睡眠段階の繰り返しによって構成され，外部の刺激により容易に覚醒する特徴を持つ。ただし，鎮静薬を投与された患者では，患者の脳波は容量依存性に影響

を受け変化し、周期性を失い、覚醒反応も減弱する。ベンゾジアゼピン系鎮静薬は腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) の γ -アミノ酪酸 (Gamma Amino Butyric Acid: GABA) 受容体に作用して鎮静効果を発現する。睡眠動態に関しては、入眠までの時間の短縮、睡眠時間の延長、睡眠分断の減少、などの効果があるが、脳波上では、紡錘波は増加し、低用量では周波数が増加し、高用量では周波数、振幅共に減弱し、結果的に non-REM stage 1, 2 が増加し、non-REM stage 3 (徐波睡眠) や REM 睡眠を減少させる。また、投薬中止後の退薬症状や REM 睡眠のリバウンドによる譫妄、覚醒遅延などが問題となる。特に高用量のベンゾジアゼピン使用は、ICU 患者で多く見られる病的睡眠脳波 (Atypical sleep, pathological wakefulness) との関連も示唆されている^{16,20)}。プロポフォールも同様に GABA 受容体に作用し、non-REM stage 1, 2 が増加し、non-REM stage 3 や REM 睡眠を減少させる。人工呼吸患者の鎮静に使用しても、睡眠構造を悪化させ、睡眠の質的改善は得られない²³⁾。

GABA 受容体作動薬以外の鎮静薬としては、 $\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメトミジンがある。デクスメトミジンは、延髄の青斑核に作用し、神経伝達物質であるノルエピネフリン分泌を抑制し、VLPO を活性化す

ることで上位中枢の興奮・覚醒を抑制することで、正常睡眠に近い鎮静作用を発現するとされる²⁴⁾。また、覚醒機構を調整するオレキシンの活動性が維持されることで、鎮静中でも軽い刺激で容易に覚醒する薬理作用との関連も示唆されている²⁴⁾。

ICU 患者の睡眠障害への対策

薬物の脳波に与える影響や譫妄の誘発、薬物依存などの副作用を考慮すると、鎮静薬の使用によって、必ずしも睡眠の質の改善には繋がらない。睡眠は周期性を持って自発的に発生する生理的現象であり、そのサイクルは睡眠物質などの液性機構やメラトニン分泌が影響する体内時計の支配を受ける。よって、自然睡眠を促すには、①日中は覚醒状態を維持し、夜間の自発的な睡眠を促すこと、②夜間の睡眠を妨げる有害な刺激を減少させること、③睡眠に影響する薬物の使用を制限すること、が重要である^{23,25)}。睡眠障害への対策については図 6 にまとめた。

1. 非薬物的介入

まずは、手順 1 として、ICU 環境の整備を行うことである。具体的には、夜間の照明や騒音、処置を避ける、日中はできるだけ覚醒状態を維持して余分な日中の睡眠

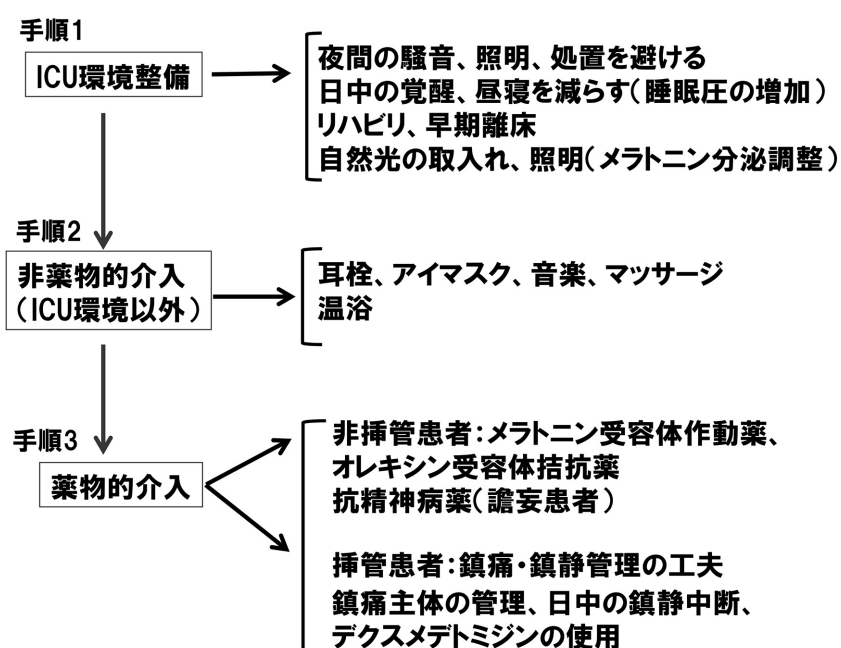


図 6. ICU 患者の睡眠障害への対策

を減らし、夜間の睡眠欲求を増加させることが重要である。処置やケアを日中に集中させること、早期離床やリハビリを行うことは日中の睡眠を減らす上でも有用である。また、自然光を取り入れることや日中の照明を維持する（100 Lux 以上）ことは、メラトニンの分泌調整を図る上で必要である。ICU 環境整備のみで睡眠が改善しない場合は、手順2として、耳栓やアイマスクの使用、リラックスできる音楽の導入、マッサージ、温浴などを行ってみる。特に耳栓の使用による譫妄抑制効果に関する最近のメタ解析では、譫妄低減率は41%（95%信頼区間22～59%）と報告されている²⁶⁾。

2. 薬物的介入（非挿管患者）

非薬物的介入においても睡眠障害が改善しない場合には、手順3として薬物的介入を考慮する。非挿管患者では、非ベンゾジアゼピン系鎮静薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）の内服を考慮する。メラトニン受容体作動薬およびオレキシン受容体拮抗薬は、高齢の非挿管患者において、睡眠を促進し譫妄を抑制する効果が報告されている^{27, 28)}。また、譫妄患者では、非定型抗精神病薬の使用は、譫妄期間を短縮させる可能性が示唆されており、その軽い鎮静効果から夜間譫妄に使用される場合も多い²²⁾。

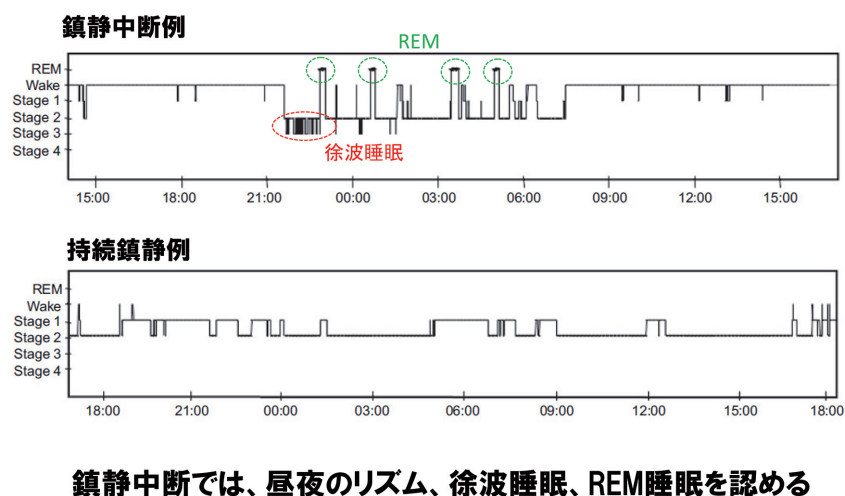
3. 薬物的介入（挿管患者）

一方、挿管患者では、気管チューブの刺激や重症度の高さから、鎮静薬の内服のみでの管理は困難であり、鎮痛・鎮静薬の静脈内投与が必要となる。そのため、挿管患者の睡眠障害を軽減するには、鎮痛・鎮静薬の使用方に

何らかの工夫が必要となる。考えられる薬物的介入としては、①鎮痛薬により、疼痛やストレスを軽減する：鎮痛主体の鎮静管理、②過剰な鎮静を避けて、睡眠段階の変調を最小限にする：日中の鎮静薬の中断、③睡眠動態に影響の少ない鎮静薬を選択する：デクスメデトミジンの使用、が考えられる。

①鎮痛主体の鎮静管理：外科系ICU（術後患者および外傷患者）に対し、ミダゾラムおよびモルヒネを投与した時の譫妄の発症率に関する報告がある。ミダゾラムを使用した患者では、譫妄発症率が有意に増加したが、逆にモルヒネを投与した患者では、譫妄発症が少なかった²⁹⁾。モルヒネも睡眠動態に影響を与える薬物ではあるが、強い疼痛刺激は睡眠を阻害する因子でもある。よって、疼痛管理と睡眠動態の管理は、その重要度を十分に検討した上で、必要な疼痛管理は十分に行うことが推奨される。

②過剰な鎮静を避ける：過剰な鎮静を避ける上で有効な手段として、日中の鎮静中断がある。日中の鎮静薬中断により、譫妄の発症を軽減し、人工呼吸期間が短縮することが示されている²²⁾。徳島大学病院救急集中治療部では、日中の鎮静薬中断が睡眠動態に与える影響に関して調査している。Otoらは、日中に鎮静薬を中断した場合と24時間持続鎮静を行った場合の夜間（消灯時間21:00～翌朝6:00まで）の睡眠動態を比較した結果、日中の鎮静薬中断により、日中の覚醒時間は増加し、夜間のREM睡眠や徐波睡眠も増加することを報告している³⁰⁾（図7）。日中の鎮静薬中断により、鎮静薬使用が減量され、



鎮静中断では、昼夜のリズム、徐波睡眠、REM睡眠を認める

図7. 日中の鎮静中断の効果

睡眠動態への影響を軽減したこと、また日中の覚醒により、夜間の自然睡眠の誘発に有利に働いた可能性がある。

③睡眠動態に影響の少ない鎮静薬の使用：GABA 受容体作動薬では、睡眠動態の改善は得られないことから、 $\alpha 2$ 受容体作動であるデクスメデトミジンの使用が考慮される。前述したように、デクスメデトミジンは延髄の青斑核に作用し、自然睡眠に近い鎮静効果を発現するとされる。Oto らは、ICU で人工呼吸管理された患者を対象に、デクスメデトミジンで鎮静中の睡眠動態に関して睡眠ポリグラフ検査を用いて評価した。デクスメデトミジンにより、non-REM stage 1 は減少し stage 2 が増加すること、REM 睡眠や徐波睡眠は増加しないこと、昼夜のリズム維持に有効であったことが報告している³¹⁾。同様に、Alexopoulou らも夜間の鎮静にデクスメデトミジンを使用することで、睡眠効率の改善と睡眠分断の減少、non-REM stage 2 の増加および REM 睡眠や徐波睡眠は増加しないこと、を報告している³²⁾。また、Su らは、高齢者の非心臓外科術後患者に低用量のデクスメデトミジン ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) を使用したところ、ICU-AD 発症率が65%減少したと報告している³³⁾。

2016年には、睡眠動態を考慮した人工呼吸管理や鎮静管理に関するレビューが *Intensive Care Medicine* 誌に掲載されている³⁴⁾。鎮静法に関しては、①鎮静薬使用は最小限にする、②ベンゾジアゼピン系鎮静薬は避ける、デクスメデトミジンが有効かもしれない、③昼夜のリズムを維持すること、④外部刺激（夜間の照明、アラーム、会話）を最小限にする、などが記載されている。

おわりに

PICS の概念とその予防策として、ICU 患者の睡眠障害と ICU-AD について解説した。ICU 患者の長期予後や QOL の向上に関心が高まる中、PICS への対策は、急性期あるいは慢性期における end-of-life と双壁をなす、これからの集中治療分野での重要な課題となるものである。PICS の構成要素の一つである精神機能。認知機能との関連において、ICU での睡眠障害や譫妄対策は重要である。ICU 患者の重症病態への適切なアプローチが必要なのは言うまでもないが、ICU 環境からのストレス、あるいは ICU での侵襲的治療や薬物療法などの医療介入そのものが、ICU 患者の不眠や ICU-AD の原因となる。鎮静は睡眠とは同義ではなく、むしろ睡眠を障害するものであるという認識のもと、薬物的介入を導

入する際にも、過剰な鎮静は避け、日中は鎮静を中止するなど鎮静薬使用を減らし、日中の覚醒を維持して夜間の自然な睡眠を促す管理が必要である。

文 献

- 1) Needham, D.M., Davidson, J., Cohen, H., *et al.*: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.*, **40**: 502-509, 2012
- 2) Zimmerman, J.E., Kramer, A.A., Knaus, W.A.: Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit. Care*, **17**: R81, 2013
- 3) Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., *et al.*: Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, **311**: 1308-16, 2014
- 4) Yende, S., Austin, S., Rhodes, A., *et al.*: Long-term quality of life among survivors of severe sepsis. *Crit. Care Med.*, **44**: 1461-7, 2016
- 5) Wunsch, H., Guerra, C., Barnato, A.E., *et al.*: Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*, **303**: 849-56, 2010
- 6) Herridge, M.S., Tansey, C.M., Matté, A., *et al.*: Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **364**(14): 1293-304, 2011
- 7) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., *et al.*: Upper and lower limb muscle atrophy in critically ill patients: an observational ultrasonography study. *Intensive Care Med.*, **44**: 263-264, 2018
- 8) Wieske, L., Dettling-Ihnenfeldt, D.S., Verhamme, C., *et al.*: Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow up study. *Crit. Care*, **19**: 196, 2015
- 9) Sacanella, E., Perez-Castejon, J.M., Nicolas, J.M., *et al.*: Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. *Crit. Care*, **15**: R105, 2011
- 10) Pandharipande, P.P., Girard, T.D., Jackson J.C., *et al.*: Long-term cognitive impairment after critical illness.

- N. Engl. J. Med., 369 : 1306-16, 2013
- 11) Huang, M., Parker, A.M., Bienvenu, O.J., *et al.* : National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Psychiatric symptoms in acute respiratory distress syndrome survivors : a 1-year national multicenter study. Crit. Care Med., 44 : 954-965, 2016
 - 12) Davidson, J.E., Jones, C., Bienvenu, O.J. : Family response to critical illness : postintensive care syndrome-family. Crit. Care Med., 40 : 618-624, 2012
 - 13) Cameron, J.I., Chu, L.M., Matte, A., *et al.* : One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. N. Engl. J. Med., 374 : 1831-41, 2016
 - 14) Vasilevski, E.E., *et al.* : Ely, E.W., Speroff, T., *et al.* : Reducing iatrogenic risks. ICU-Acquired Delirium and Weakness—Crossing the Quality Chasm. Chest, 138 : 1224-33, 2010
 - 15) Harvey, M.A., Davidson, J.E. : Postintensive care syndrome : Right care, right now...and later. Crit. Care Med., 44 (2) : 381-5, 2016
 - 16) Figueroa-Ramos, M.L., Arroyo-Novoa, C.M., Lee, K. A., *et al.* : Sleep and delirium in ICU patients : a review of mechanisms and manifestations. Intensive Care Med., 35 : 781-795, 2009
 - 17) Weinert, C.R., Sprenkle, M. : Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. Intensive Care Med., 34 : 82-90, 2008
 - 18) Roche Campo, F., Drouot, X., Thille, A.W., *et al.* : Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. Crit. Care Med., 38 : 477-485, 2010
 - 19) Salluh, J.I., Wang, H., Schneider, E.B., *et al.* : Outcome of delirium in critically ill patients : systematic review and metaanalysis. BMJ, 350 : h2538, 2015
 - 20) Weinhouse, G.L., Schwab, R.J., Watson, P.L., *et al.* : Bench-to-bedside review : delirium in ICU patients—importance of sleep deprivation. Crit. Care, 13 : 234, 2009
 - 21) Kamdar, B.B., Needham, D.M., Collop, N.A., *et al.* : Sleep deprivation in critical illness : Its role in physical and psychological recovery. J. Intensive Care Med., 27 : 97-111, 2012
 - 22) Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., *et al.* : American College of Critical Care Medicine : Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit. Care Med., 41 : 263-306, 2013
 - 23) 大藤純 : Post ICU Syndrome (PICS)に対するABCDEバンドルとその実際 : Sleep-ICU における睡眠とその重要性. ICU と CCU, 39 : 117-126, 2015
 - 24) Sanders, R.D., Maze, M. : Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. Can. J. Anaesth., 58 : 149-56, 2011
 - 25) Kamdar, B.B., King, L.M., Collop, N.A., *et al.* : The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. Crit. Care Med., 41 : 800-9, 2013
 - 26) Litton, E., Carnegie, V., Elliott, R., *et al.* : The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU : A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit. Care Med., 44 : 992-9, 2016
 - 27) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., *et al.* : Preventive Effects of Ramelteon on Delirium. A Randomized Placebo-Controlled Trial. JAMA Psychiatry, 71 (4) : 397-403, 2014
 - 28) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., *et al.* : Preventive Effects of Suvorexant on Delirium : A Randomized Placebo-Controlled Trial. J. Clin. Psychiatry, 78 : e 970-979, 2017
 - 29) Pandharipande, P., Cotton, B.A., Shintani, A., *et al.* : Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. J. Trauma, 65 : 34-41, 2008
 - 30) Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., *et al.* : Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. Anaesth Intensive Care, 39 : 392-400, 2011
 - 31) Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., *et al.* : Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. Intensive Care Med., 38 : 1982-9, 2012
 - 32) Alexopoulou, C., Kondili, E., Diamantaki, E., *et al.* :

- Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*, 121 : 801-7, 2014
- 33) Su, X., Meng, Z.T., Wu, X.H., *et al.*: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 388 : 1893-902, 2016
- 34) Rittayamai, N., Wilcox, E., Drouot, X., *et al.*: Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med.*, 42 : 531-541, 2016

Post-Intensive Care Syndrome : its concept and prevention strategies. Focusing on sleep disturbance and delirium in the ICU

Jun Oto

Emergency and Disaster Medicine, The Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Over the past few decades, advances of intensive care have resulted in improved short-term mortality of critically ill patients. However, many survivors experience impairment in cognition, mental health, and physical function, known as post-intensive care syndrome (PICS). The mental health of family members may also be adversely affected, which is termed PICS-Family (PICS-F). More than half of all ICU survivors suffer from at least one PICS-related impairment, and these effects can persist as long as five or more years. PICS may develop by severe underlying disease, invasive treatments, medication and environmental factors in the ICU. Especially, sleep disturbance and delirium in the ICU are major exacerbation factors of PICS. Prevention and early intervention for patients with PICS are critical due to a typically poor natural course of this syndrome after clinically significant PICS.

In this topic, we review the definition, clinical manifestations and treatment of PICS. We focus on the treatment of sleep disturbance and ICU-acquired delirium in critically ill patients as preventive strategies of PICS.

Key words : Post-Intensive Care Syndrome (PICS), Sleep disturbance, delirium